



## **FACULTAD DE FARMACIA**

# **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

### **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

## **AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Autor: Corbal Ibáñez de la Cadinière, Blanca

Tutor: González Burgos, Elena

Convocatoria: Febrero 2017

## RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es la demencia más común a nivel mundial (47,5 millones de enfermos de Alzheimer). El objetivo de la presente revisión bibliográfica es conocer las investigaciones sobre nuevos tratamientos farmacológicos de origen natural en fases de ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han empleado las bases de datos PUBMED, clinicaltrials.gov, Google Scholar, Biblioteca Chrocan Plus y MEDES-MEDicina en español.

Debido a la falta de un tratamiento que sea realmente efectivo para curar la enfermedad, la presente revisión bibliográfica demuestra la necesidad de desarrollar nuevas terapias de origen natural con objeto de enlentecer la evolución de la enfermedad y dar mejor calidad de vida a las personas que la padecen. Se han realizado 7 ensayos clínicos la mayoría de los cuales en fases preliminares con el fin de valorar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de moléculas naturales sobre la enfermedad.

**Palabras clave:** Alzheimer, pacientes, terapia, productos naturales, ensayo clínico.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neuropsiquiátrico debilitante caracterizado por el declive multifacético de las funciones cognitivas y del comportamiento.<sup>1</sup> Es la causa de demencia más común; afecta a un 60-70% de todos los casos de demencia diagnosticados y suele ocurrir a partir de los 65 años. Esta patología tiene un gran impacto médico, social y económico.<sup>2</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) la refiere como una de las principales causas de discapacidad y dependencia. En el mundo hay alrededor de 47,5 millones de personas afectadas por esta enfermedad y cada año se registran 7,7 millones de casos nuevos. En torno al 58% de las personas que padecen demencia viven en países de ingresos bajos y medios. Además, se estima que 5-8% de la población mayor de 80 años sufrirá de demencia. En 2030 se prevé que el número de afectados de Alzheimer sea de 75,6 millones y en el año 2050 de 135,5 millones.<sup>3</sup> Más concretamente en España la padecen más de 6 millones de personas, en torno al 7% son mayores de 65 años, y este porcentaje se eleva hasta un 50 % para la franja de más de 80 años, lo que equivale a 1,5 millones de personas.<sup>4</sup> Estos datos epidemiológicos se ven influidos por distintos factores, entre los que destacan por su

importancia el demográfico, el sexo de la persona y el genético. El factor demográfico más significativo es la edad, cuya prevalencia se duplica cada 5 años entre los 65 y los 85 años. Esto es debido al aumento de citoquinas proinflamatorias con la edad y a la aparición de productos del estrés oxidativo.<sup>5</sup> En lo referido al sexo, el femenino prevalece en la mayoría de los casos; esto podría deberse a un efecto hormonal en el desarrollo de la enfermedad.<sup>5</sup> Como último factor de interés, está el genético que en función de la transmisión se diferencian tres tipos:

En primer lugar, la enfermedad de Alzheimer familiar, poco frecuente, que apenas afecta a un 5% de los casos y que se produce cuando la transmisión autosómica es clara e inequívoca. Se piensa que mutaciones en tres genes dominantes pueden ser causa de que una persona pueda padecer la enfermedad, pero esto no se ha dilucidado todavía. Los supuestos genes afectados son los que codifican para la APP (presilina 1 y 2) y además la apolipoproteína E4 muestra una relación alta en el desarrollo; esto es así porque ApoE4 influye en la aparición de los depósitos beta-amiloide y en la formación de ovillos, y esta acumulación beta-amiloide es la que se reconoce como la principal causa de la enfermedad. Por otro lado, existe un tipo más común que afecta en torno al 35% de los casos, donde hay o ha habido algún familiar afectado por la enfermedad, pero no se logra evidenciar una transmisión autosómica dominante.<sup>5</sup> Y, por último, el caso más común (60%) es el que se produce de manera esporádica sin riesgo genético aparente.<sup>5</sup>

En cuanto a la neuropatología de la enfermedad, en el cerebro se muestran dos lesiones: las placas seniles o también llamadas de amiloide que son extracelulares, y los ovillos neurofibrilares formados por proteína Tau hiperfosforiladas intracelulares. Los ovillos neurofibrilares tienen una relación más directa que las lesiones extracelulares con el aumento del deterioro cognitivo.<sup>6</sup> Los ovillos neurofibrilares son filamentos pareados helicoidales que se encuentran en los cuerpos neuronales y dendritas apicales, y en menor medida en dendritas distales y en neuritas distróficas que rodean los núcleos centrales de algunas placas amiloides. Estas lesiones se forman a partir de la proteína tau, que en condiciones normales modula la formación de los microtúbulos, pero que cuando hay una desregulación pierde su función adquiriendo la capacidad de asociarse consigo misma para formar polímeros intracelulares con estructura helicoidal.<sup>6</sup> Por otro lado, las placas seniles son conglomerados anulares de cuerpos y prolongaciones neuronales degeneradas en torno a un depósito de un péptido de longitud variable llamado beta-amiloide, el cual depende de la ruptura enzimática de la proteína precursora amiloide llevada a cabo por tres enzimas: la alfa-secretasa, la gamma-secretasa y la beta-secretasa (Figura 1).<sup>6</sup>

A su vez se produce una pérdida de innervación colinérgica en el hipocampo y en el neocórtex por disminución de los niveles de neurotransmisores acetilcolina y colinacetiltransferasa. Además, se han observado déficits, aunque no tan notorios, en otros sistemas como noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico.<sup>6</sup>

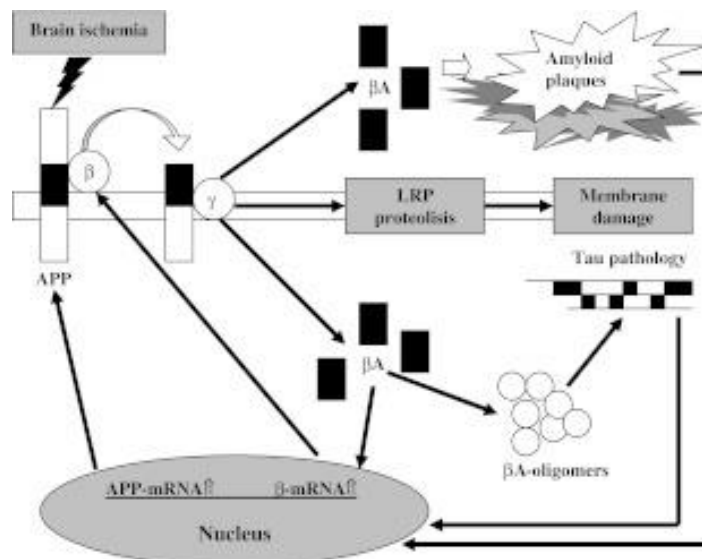


Figura 1: proceso de escisión de la beta y gamma-secretasa de la proteína precursora en la enfermedad de Alzheimer (Pluta R)<sup>7</sup>

Existen varias hipótesis que explican por qué estos mecanismos neuropatológicos se desencadenan. Cabe destacar: la hipótesis beta-amiloide, colinérgica, glutamatérgica, mitocondrial y la que relaciona la aparición de la enfermedad con los trastornos metabólicos.

La hipótesis de la cascada amiloide fue durante muchos años el marco principal de investigación de la enfermedad. La observación de acúmulos patológicos de beta-amiloide, se consideró la principal causa etiopatológica. El aumento beta-amiloide desencadenaría una serie de eventos que conducen a la disfunción sináptica, pérdida de memoria y daño cerebral. Por lo tanto, esta teoría representaría un modelo de toxicidad lineal por el cual el aumento de la deposición beta-amiloide es directamente proporcional al daño cerebral, y esto se considera incorrecto por su simplicidad, ya que en la enfermedad intervienen muchos factores. Sin embargo, un aumento de los niveles de este péptido sí que podrían dar paso a otros eventos como la tau-agregación. Por tanto, los péptidos beta-amiloides pueden ser contribuyentes en el proceso, pero no ser la única causa.<sup>8</sup>

La hipótesis colinérgica se basa en la observación de la pérdida severa de sustancia blanca con disminución de neuronas colinérgicas basales (acetilcolina) y receptores nicotínicos y muscarínicos, observado en la corteza cerebral *post mortem* de pacientes con la enfermedad. Además, la actividad de la acetilcolinesterasa y la colina-acetiltransferasa está también disminuida, y ambas enzimas participan en la síntesis y degradación de la acetilcolinesterasa, y en consecuencia cualquier fallo en el sistema

colinérgico está estrictamente ligado a una disminución de la atención, del aprendizaje y de la memoria.<sup>8</sup>

La hipótesis glutamatérgica consiste en el deterioro gradual sináptico de los receptores N-metil-D-aspartato, que contienen GluN2A (NMDAR) y el desarrollo de excitotoxicidad a través de GluN2B que contiene NMDARs. La pérdida de actividad de los NMDARs puede estar inducida por A-beta, pérdida de la columna vertebral y neurodegeneración.<sup>8</sup>

La hipótesis mitocondrial predice que las funciones mitocondriales desencadenan el deterioro del metabolismo energético con la formación excesiva de especies reactivas de oxígeno y, en consecuencia, daño del ADN.<sup>8</sup>

Por último, la hipótesis de los trastornos metabólicos que relacionan la demencia con desórdenes metabólicos como la hiperglucemia y la resistencia a la insulina. Cuando la insulina se une a su receptor en el hipocampo se promueve la activación de cascadas de señalización intracelular que conducen al cambio de expresión de los genes relacionados con procesos de plasticidad sináptica y de enzimas relacionadas con la degradación de la propia insulina y del beta-amiloide. Estas enzimas promueven por tanto la disminución de la toxicidad debida al amiloide.<sup>8</sup>

En cuanto a la sintomatología, los pacientes con la enfermedad de Alzheimer muestran una alta prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos junto con alteraciones cognitivas y la dificultad de desempeñar las actividades diarias. Existe una relación entre dichos síntomas en cuanto al grado y gravedad y el nivel de deterioro cognitivo. También se habla de una asociación entre el deterioro de las funciones ejecutivas y los signos y síntomas, sobretudo apatía, agitación y desinhibición (este último se relaciona más con fases leves de la enfermedad). A su vez la imposibilidad de realizar tareas de la vida diaria está relacionado con el deterioro funcional, que lleva a una disminución de la autonomía de los pacientes, de tal manera que éstos tendrían unos niveles de funcionamiento en las actividades de la vida diaria peor que aquellos con deterioro cognitivo similar, pero sin esas manifestaciones conductuales. Algunos por el contrario no han presentado dicha relación, por lo que podrían representar un marcador del momento evolutivo en el que se encuentra la enfermedad. En las fases moderadas y graves de la enfermedad es cuando empiezan a aparecer los síntomas psicóticos. Además, hay una menor presencia de depresión en estas fases debida a las dificultades para la detección por el deterioro cognitivo del paciente. A pesar de este hecho, los síntomas depresivos fluctúan con el tiempo y persisten a lo largo de la evolución. Por otro lado, la apatía, la agitación y las

conductas agresivas, la irritabilidad y las conductas motoras, tienden a ser más frecuentes a medida que aumenta la gravedad.<sup>9</sup>

A la hora de hablar de los tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, todos los fármacos existentes a día de hoy actúan sobre los síntomas cognitivos y de comportamiento. En España, los fármacos aprobados y autorizados por la AEMPS incluyen inhibidores de colinesterasa y la Memantina.

Los inhibidores de colinesterasa se emplean para el tratamiento de los síntomas de grado leve a moderado. Estos fármacos ayudan a retrasar los síntomas o impedir que empeoren por un tiempo limitado y pueden ayudar a controlar algunos relacionados con el comportamiento. Funcionan provocando un aumento de los niveles de acetilcolina en las hendiduras sinápticas mejorando la neurotransmisión colinérgica y ayudando a frenar el curso evolutivo. La atrofia y degeneración de las neuronas del núcleo septal medial, el núcleo Meynert y la banda diagonal de Broca evoluciona hasta dañar el hipocampo y la corteza cerebral, la transmisión sináptica se altera y con ello la memoria y la atención. Los pertenecientes a este grupo serían: Galantamina, Rivastigmina y Donepezilo.

Para el tratamiento de los síntomas moderados o graves suele ser de elección la Memantina, un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA). Este principio activo basa su funcionamiento en que en determinadas condiciones patológicas las neuronas lesionadas liberan cantidades excesivas de glutamato que actúa sobre los receptores NMDA de las neuronas próximas, que a su vez activan los canales iónicos durante demasiado tiempo (por los niveles excesivos de glutamato) permitiendo la entrada de calcio; al aumentar el calcio intracelular las células se hinchan y estallan liberando más glutamato y entrando por tanto en un ciclo cuyo resultado final es la muerte de la neurona del área afectada. La Memantina por tanto actúa modulando la entrada de calcio, por lo que, al no bloquear directamente el canal, no produciría efectos secundarios psicóticos por impedimento de las intercomunicaciones neuronales.<sup>10</sup> Los síntomas de comportamiento son los más difíciles de tratar porque provocan ansiedad, agitación, agresión y cambios en el sueño. En este caso el tratamiento no farmacológico consistiría en identificar los síntomas, entender las causas y cambiar el ambiente para mejorar los problemas y obstáculos que puedan hacer que la persona se comporte de ese modo.<sup>11</sup>

## OBJETIVOS

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es conocer las investigaciones sobre nuevos tratamientos farmacológicos de origen natural en fases de ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando las siguientes bases de datos: PUBMED, ClinicalTrials.gov, Google Scholar, Biblioteca Cochrane Plus y MEDES-MEDicina en español. A la hora de realizar la búsqueda se han usado los descriptores en inglés: “*Alzheimer disease*”, “*new treatment*”, “*new drugs*”, “*natural drugs*” y combinación de ellas. Se han aplicado los siguientes criterios de inclusión: artículos publicados en inglés o en español entre los años 2004 y 2016 que hicieran referencia a nuevos tratamientos para la enfermedad de Alzheimer. Así mismo, se ha utilizado como criterio de inclusión, que estos nuevos tratamientos fueran compuestos de origen natural y se encontrasen en fases de ensayos clínicos. Todas aquellas publicaciones que no cumpliesen estos criterios se han excluido del trabajo de investigación.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la revisión bibliográfica se han encontrado un total de 17 publicaciones que cumplen con los criterios de inclusión descritos en la metodología utilizada y que recogen 7 tratamientos de origen natural, los cuales se describen a continuación (Tabla 1).

En primer lugar, se citan tres moléculas con actividad farmacológica, que se extraen de diferentes organismos marinos o de las comunidades microbianas asociadas a estos, ya que pueden sintetizar péptidos simples y enzimas que muestran bioactividades que afectan de forma eficiente a los sistemas fisiológicos vitales relacionados con el movimiento, la circulación y la respiración. Estas moléculas tienen potencial farmacológico en el descubrimiento de fármacos innovadores para la enfermedad de Alzheimer.

- **BRIOSTATINA:**

Macrólido de lactona caracterizada por 11 centros quirales que se aisló inicialmente del extracto de *Bugulaneritina*; se encuentra distribuida en aguas tropicales y subtropicales, aunque actualmente se obtiene de manera sintética.

Modula PKC que comprende 8 isoformas con los dominios C1, que cuando se une provoca la modulación negativa y la inducción de RasGRP3, provocando la fosforilación y posterior translocación de la membrana, que a altas dosis produce un mecanismo de protección.

Aunque hasta ahora su estudio se ha enfocado a la terapia anticancerosa, actualmente están en curso dos ensayos clínicos que tienen como objetivo conocer el papel de la Briostatina en la enfermedad de Alzheimer. Ambos son estudios de fase II randomizados, doble ciego y controlados con placebo, y tienen como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia de este principio activo, además el primero, el cual es también de fase I, también valora la farmacocinética y farmacodinamia.<sup>12, 13</sup>

El primero de los ensayos, ya completado fue realizado en 15 pacientes que sufrían la enfermedad de Alzheimer, de los cuales 5 recibieron el placebo, y otros 10 simultáneamente 25  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  del tratamiento. La vía de administración empleada fue la vía intravenosa.<sup>12</sup> El segundo, también concluido, se lleva a cabo en un total de 150 pacientes, y la dosis utilizada es de 120 $\mu\text{g}$  o 140 $\mu\text{g}$  vía intravenosa.<sup>13</sup>

Ambos han concluido que la Briostatina mejora el aprendizaje espacial y la memoria, aumenta la espinofilina y la sinaptofisina, disminuye la acumulación de beta-amiloide in vitro, es neuroprotector además de recuperar la actividad neurotrófica, y previene la apoptosis neuronal.<sup>8</sup>

- **HOMOTAURINA O TAMIPROSATO:**

Compuesto de aminosulfonato obtenido de las algas marinas rojas. Se han llevado a cabo tres ensayos clínicos de fase III, que evalúan la seguridad y la eficacia.<sup>14, 15, 16</sup> Dos de ellos son randomizados y utilizan la técnica del doble cegamiento sobre pacientes con la enfermedad,<sup>14, 16</sup> mientras que el otro es no randomizado y de extensión abierta.<sup>15</sup> El primero de ellos se realiza sobre 950 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada.<sup>14</sup> El segundo, el cual utiliza unas características metodológicas diferentes como se ha mencionado anteriormente, emplea una población de 650 personas con la enfermedad.<sup>15</sup> Y, por último, un tercero de 930 personas de las cuales un grupo tomaban el placebo y otros dos una dosis, diferente cada uno, del compuesto.<sup>16</sup>



De manera primaria no se obtuvieron resultados con relevancia clínica, pero una vez examinados los puntos finales, se observó un efecto neuroprotector y una alta afinidad al receptor A del ácido  $\gamma$ -aminobutírico; También cambios en la inhibición de los potenciales motores mediados por impulsos aferentes, y por ello cabe la posibilidad de que mejore la actividad colinérgica por variación en la transmisión de GABA.<sup>8</sup>

- **RIFAMPICINA:**

Antibiótico de amplio espectro producido por la bacteria marina *Salinospora* que es aislada de una esponja llamada *Pseudoceratina clavata*.<sup>8</sup> Se han realizado cuatro ensayos, uno de los cuales no aparece en la tabla adjunta debido a que se encuentra en estado desconocido. Dentro de los otros tres, hay muchas variaciones en la metodología utilizada, pero todos coinciden en que comparan la Rifampicina con otras moléculas para analizar el efecto de la misma, el cual se ha resumido en un enlentecimiento del deterioro cognitivo.<sup>17, 18, 19</sup> El primero es un ensayo de fase III no randomizado y doble ciego que utiliza la Rifampicina y la Doxiciclina en pacientes que poseen la enfermedad, y se divide a cien personas en cuatro grupos, uno de ellos va a estar en tratamiento con el placebo, y los otros tres con distintas estrategias terapéuticas (100mg de Doxiciclina y 300mg de Rifampicina, 100mg de Doxiciclina o 300mg de Rifampicina), con el objeto de evaluar los efectos en función de los biomarcadores del fluido cerebroespinal.<sup>17</sup> El segundo ensayo es de tipo observacional, que utiliza como herramienta el estudio de caso-control. Éste se realiza sobre 58 personas para analizar los cambios estructurales y funcionales que ocurren en el cerebro mediante resonancia magnética (RMI).<sup>18</sup> Y el tercero, es de fase I y tiene como característica que no es randomizado, abierto y se realiza en 20 personas sanas, a las cuales se las divide en tres grupos y se realiza la siguiente estrategia: a un grupo se le administran 125mg de BMS-708163 (Avacegastat, un inhibidor de la  $\gamma$ -secretasa), a otro 600mg de Rifampicina, y al último 125mg de BMS y 600mg de Rifampicina, todos vía oral, y evalúa el efecto de la Rifampicina en farmacocinética de BMS-708163.<sup>19</sup>

A continuación, se han encontrado dos moléculas que, además de sus beneficios nutricionales, su estructura química podría dar paso a una terapia natural que frene la evolución de la enfermedad.

El primer compuesto es la **vitamina E**, el cual tiene la capacidad de eliminar los radicales libres tóxicos, funcionando por tanto como antioxidante, ya que los radicales libres pueden contribuir a procesos patológicos de trastorno cognitivo como ocurre en la enfermedad de Alzheimer.<sup>20</sup> Se han realizado un total de seis ensayos, de los cuales tres

están en estado completado, y otros tres se encuentran fuera del periodo de años especificado en los criterios de inclusión. Estos tres estudios son randomizados, doble ciego y se realizan en pacientes con la enfermedad, administrando en los tres casos diferentes dosis sobre distintos grupos de pacientes para comparar el efecto que tiene.<sup>21, 22, 23</sup> El primer ensayo, es de fase III y se realiza en 613 pacientes, a un grupo de población se le administran 2000UI de vitamina E, a otro 20mg de Memantina, y al último 2000UI de vitamina E y 20mg de Memantina, para medir el beneficio que propicia este compuesto en comparación con el fármaco ya comercializado.<sup>21</sup> El siguiente ensayo es de fase I, ejecutado en 75 personas que se dividen en dos grupos, a uno de los cuales se le administra 800IU de vitamina E, 200mg de vitamina C y 600mg de ácido  $\alpha$ -lipoico, y al otro únicamente 400mg de coenzima Q.<sup>22</sup> Y el tercer ensayo, es de fase II en 135 pacientes divididos en tres grupos, dos de los cuales se les administraba dos tipos de placebos, que es una mezcla de 6 vitaminas, y al último un suplemento nutricional compuesto por 400 $\mu$ g de ácido fólico, 6 $\mu$ g de vitamina B12, 30UI de vitamina E, 400mg de S-adenosilmetionina, 600mg de N-acetilcisteína y 500mg de acetil-L-carnitina.<sup>23</sup> Tras la realización de los ensayos se concluyó que no había pruebas suficientes en humanos para afirmar que la vitamina E poseía propiedades que frenasen la evolución de la enfermedad de Alzheimer.<sup>20, 21, 22, 23</sup>

La siguiente molécula es la **benfotiamina**, que es un derivado de la vitamina B1 que tras su absorción en el tracto digestivo se metaboliza a ésta. Debido a su liposolubilidad, su absorción y biodisponibilidad es mayor.<sup>24</sup> Lo que se pretende, con la realización del ensayo clínico, es determinar si al mejorar la utilización cerebral de la glucosa, se minimizaría el deterioro cognitivo; también se comparan las puntuaciones ADAS-COG en los grupos a los que se les ha administrado benfotiamina y a los que se les ha administrado placebo, y entre los estratos que fueron definidos por el deterioro cognitivo inicial para identificar que grupo de población se ve más afectado por los efectos de la benfotiamina. Además, se comparan los cambios en la utilización de glucosa cerebral entera por mapeo paramétrico estadístico, y se pretende determinar si el genotipo ApoE4 altera la respuesta a la benfotiamina. Para llevar a cabo los objetivos se está realizando un estudio randomizado, doble ciego y controlado por placebo sobre 76 pacientes con la enfermedad de Alzheimer a los cuales se les administra 600mg/día de benfotiamina durante un año, o placebo el mismo tiempo. Este estudio de fase II sigue reclutando pacientes por lo que a día de hoy no se tienen los resultados del estudio.<sup>25</sup>

Seguidamente se ha sugerido, tras la realización de distintos estudios epidemiológicos, que la diabetes mellitus podría aumentar la probabilidad de desarrollo de la enfermedad, esto es así ya que la insulina funciona como un neuromodulador a nivel cerebral, y por tanto se han planteado varios mecanismos que relacionarían la diabetes con la enfermedad de Alzheimer:

- Disminución del uso de glucosa cortical, en el hipocampo y entorrinal.
- Aumento del estrés oxidativo por la formación de productos finales de glicación avanzada.
- Aumento de la fosforilación de Tau y formación de enredos neurofibrilares.
- Inhibición de la enzima degradante de la insulina, con el consiguiente aumento de la agregación  $\beta$ -amiloide.

Por todo ello se ha estudiado el **pinitol o NIC5-15** como posible terapia para la enfermedad de Alzheimer, ya que es un inhibidor de la secretasa, por lo que evita la acumulación de  $\beta$ -amiloide, y es potencialmente un sensibilizador de la insulina a dosis de 200-800mg/día. El pinitol es un ciclitol, es decir, un poliol cíclico aislado de las hojas de *Sutherlandia frutescens*.<sup>26</sup> Se han realizado dos ensayos clínicos de fase II con el objetivo de demostrar la viabilidad del ensayo multi-sitio y de establecer la seguridad y la eficacia, y para ello tienen como características que son: randomizados, doble ciego, controlados con placebo y que se estudian en pacientes con la enfermedad.<sup>27, 28</sup> El primero se realizó sobre 30 personas<sup>27</sup> y el segundo sobre 15,<sup>28</sup> y se concluyó que el NIC5-15 inhibe la secretasa, que es seguro y potente estabilizador de la insulina, y que por lo tanto interfiere con la acumulación de  $\beta$ -amiloide.<sup>26, 27, 28</sup>

Por último, está la **Huperzina A** como nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Este fármaco, es un alcaloide sesquiterpénico natural que se extrae del helecho chino o *Huperzia serrata*, y funciona como inhibidor reversible competitivo de la acetilcolinesterasa aumentando la eficacia de las neuronas colinérgicas, y protegiendo así a las células contra el peróxido de hidrógeno, la proteína  $\beta$ -amiloide, el glutamato, la citotoxicidad inducida por estaurosporina y la apoptosis.<sup>29</sup> Se han realizado dos ensayos clínicos que por ahora únicamente han evidenciado la actividad antioxidante de la huperzina A, pero todavía no se ha concluido el beneficio que puede tener frente a la enfermedad de Alzheimer. Ambos ensayos son randomizados y doble ciego, sobre pacientes con la enfermedad o no diagnosticados.<sup>30, 31</sup> El primero de ellos tiene como objetivo determinar el aumento de la función cognitiva y la actividad sanguínea de la acetilcolinesterasa sobre 150 pacientes que se dividieron en tres grupos,

a los cuales se les administro placebo, o 200g/2 días vía oral, o 400g/2 días vía oral también. Este ensayo es de fase II y fue completado.<sup>30</sup> El otro estudio, de fase IV, consistía en la administración de placebo o de 200µg/día de Huperzina A durante 52 semanas en un total de 200 personas, con objeto de diagnosticar la enfermedad, de manera temprana, por imágenes de las placas seniles. Este ensayo aun no recluta pacientes y tiene previsto finalizar en Diciembre de 2017.<sup>31</sup>

Tabla 1. Nuevos fármacos de origen natural para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Ensayos clínicos 2004-2017). (Continuación)

NOMBRE DEL COMPUESTO	ORIGEN	TIPO ENSAYO	OBJETIVOS DEL ENSAYO	Nº PACIENTES	FASE DEL ENSAYO	DOSIS	VÍA DE ADMON	DURACIÓN ENSAYO	RESULTADOS	REFERENCIAS
Briostatina	Exto <i>Bugulaneritina</i>	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes con EA	Evaluar: -Seguridad -Eficacia -Farmacocinética -Farmacodinamia	15 → 5 placebo, 10 tto	Fase I y II	25µg/m <sup>2</sup>	IV	Julio 2014 – Marzo 2016	-Mejora aprendizaje espacial y memoria -↑espinofilina y sinaptofisina -neuroprotector -↓A-beta invitro -Recupera actividad neurotrófica -Previene apoptosis neuronal	8, 12, 13
		Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes con EA moderada a severa	Evaluar: -Seguridad -Tolerabilidad -Eficacia	150	Fase II	2 dosis diferentes → 120 µg o 140 µg	IV	12 semana tto (Nov 2005 – May 2017)		
Homotaurina o Tamiprosato	Algas rojas	Randomizado, doble ciego, pacientes EA leve a moderada	Evalúa: -Seguridad -Eficacia	950	Fase III	3)Placebo + 2 dosis distintas del Fco.	-	Julio 2004 – Feb 2007	-Cambios inhibición potenciales motores impulsos sensoriales aferentes -Cambios transmisión GABA	8, 14, 15, 16
		No randomizado, extensión abierta, pacientes con EA leve a moderada	Evalúa: -Seguridad -Eficacia	650	Fase III	-	-	12 meses (Abril 2006 – Julio 2007)		
		Randomizado, doble ciego, pacientes con EA leve a moderada	Evalúa: -Seguridad -Eficacia	930	Fase III	-	-	18 meses (Sept 2004 – Dic 2007)		

Tabla 2. Nuevos fármacos de origen natural para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Ensayos clínicos 2004-2017). (Continuación)

Rifampicina	Bacteria marina <i>Salinospora</i> que es aislada de esponja <i>Pseudoceratina</i> <i>avata</i>	No randomizado, doble ciego, pacientes EA	Evaluar efectos tto Doxiciclina y Rifampicina en biomarcadores de fluido cerebroespinal	100	Fase III	3 estrategias → 100mg Dox + 300mg Rif, 100mg Dox, 300mg Rif	-	Feb 2007 – Abril 2010	-Retrasar deterioro cognitivo	8, 17, 18, 19
		Observacional → caso-control	Estudiar cambios estructura y función cerebral por exploración con RMI de Rifampicina y Doxiciclina	58	-	-	v.o.	Junio 2008 – Abril 2011		
		No randomizado, abierto, pacientes sanos	Evaluar efecto Rifampicina en farmacocinética de BMS-708163	20	Fase I	3 estrategias → 125mg BMS, 600mg Rif o 125mg BMS + 600mg RIF	v.o.	Ag 2010 – Oct 2010		
Vitamina E o alfatocoferol	-	Randomizado, doble ciego, paciente EA	Evalúa la vit E y la Memantina en la enfermedad de Alzheimer	613	Fase III	1)3 estrategias → 2000UI vit E, 20mg Memantina o 2000UI vit E + 20mg Memantina	v.o.	Agosto 2007 – Sept 2012	Pruebas limitadas en humanos para aceptar su uso	20, 21, 22, 23
		Randomizado, doble ciego en pacientes EA leve a moderada	Evalúa seguridad, tolerabilidad de vit C y coQ	75	Fase I	2 estrategias → 800IU vitE + 200mg v.o.vitC + 600mg ác α-lipoico o 400mg coQ	v.o.	Enero 2006 – Sept 2007		
		Randomizado, doble ciego pacientes EA	Evalúa si la vit E puede frenar deterioro cognitivo	135	Fase II	400µg ác fólico + 6 vitB12 + 30IU vit E + 400mg SAM + 600mg NAC + 500mg ALCAR		Agosto 2008 – Abril 2012		

Tabla 3. Nuevos fármacos de origen natural para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Ensayos clínicos 2004-2017). (Continuación)

Benfotiamina	Derivado vit B1	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes EA	Evaluar: -↓deterioro cognitivo -↓concentración glu cerebral -diferencias en medidas de resultado clínico secundarias -cambios en utilización glu entre grupos Benfotiamina y placebo por SPM -comparar test ADAS-COG -si apoE4 altera respuesta	76	Fase II	600mg/día 1 año	v.o.	Nov 2014 – Nov 2019	Todavía no se tienen resultados del estudio	24, 25
NIC5-15 o pinitol	-	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes con EA	-Demostrar viabilidad del ensayo multi-sitio -Establecer seguridad y eficacia de NIC5-15 en EA	30	Fase II	-	v.o.	Abril 2007 – Junio 2014	-Inhibe secretasa -Seguro y potente estabilizador de insulina (800-2000mg/día) ->2000mg → interfiere acumulación β-amiloide	27, 28
		Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes EA	Evaluar seguridad y eficacia	15	Fase II	-	v.o.	Junio 2007 – Marzo 2010		

Tabla 4. Nuevos fármacos de origen natural para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Ensayos clínicos 2004-2017).

Huperzina A	Alcaloide sesquiterpénico natural extrae Helecho Chino ( <i>Huperzia serrata</i> )	Randomizado, doble ciego en pacientes EA	Determinar el ↑ de la función cognitiva y la actividad sanguínea de ACh	150	Fase II	2 estrategias → 200g/2 día o 400g/2 día	v.o.	Abril 2004 – Noviembre 2007	-Antioxidante	29, 30, 31
		Randomizado, doble ciego	Diagnóstico y tto temprano por imágenes placas seniles	300	Fase IV	200µg/día durante 52 semanas	v.o.	Nov 2016 – Dic 2017		



## CONCLUSIONES

En esta revisión bibliográfica se han incluido nueve potenciales fármacos de origen natural para tratar la enfermedad de Alzheimer. En base a este trabajo podemos concluir que:

- No existe una vinculación estructural en los compuestos naturales estudiados y su farmacología similar.
- Muchos de los compuestos estudiados, un tercio de los mencionados, son de origen marino.
- Las fases en las que se encuentran todos los ensayos clínicos son muy preliminares, en las cuales se verifica la seguridad, tolerancia y eficacia del fármaco, a excepción de la Huperzina A, que se encuentra en fase IV.
- Debido a el objetivo mayoritario en todos los estudios, se han encontrado cuatro compuestos de nueve que confirman la seguridad y la eficacia de estos compuestos, los restantes cinco o simplemente se ha descubierto su actividad natural que ya se conocía (Huperzina A), o no se puede afirmar que en humanos tengan actividad terapéutica.
- Casi todos los ensayos son randomizados y utilizan la metodología de doble cegamiento para demostrar la eficacia de los compuestos.
- Se deberían realizar más estudios que especifiquen una población afectada genéticamente, para comprobar si las eficacias de estas moléculas varían en el caso de que la persona posea el alelo apoE4.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ji Han Lee, Il-Hoan Oh, Hyun Kook Lim. Stem cell therapy: a prospective treatment for Alzheimer's disease. *Psychiatry Investig.* 2016; 13(6): 583-589.
2. Alz.org®: Alzheimer's association® [Internet]. Chicago: Alz.org® 2017. [citado: 17 Nov 2016]. La enfermedad de alzheimer y la demencia en España [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.alz.org/es/demencia-alzheimer-espa%C3%B1a.asp>.
3. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. cAbr 2016 [citado 20 Nov 2016]. Demencia en España [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>.
4. Koldo Aulestia Urrutia. El Alzheimer en España. CEAFA. 24-29.

5. Raúl Arizaga. Epidemiología de las demencias. 2015. 9-23.
6. Rommy von Bernhardt M. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(2): 123-132.
7. Ryszard Pluta, Wanda Furmaga-Jablónska, Ryszard Maciejewski, Marzena Ulamek-Kozioł, Mirosław Jablonski. Brain ischemia activates BETA- and GAMMA-secretase cleavage of amyloid precursor protein: significance in sporadic Alzheimer's disease. Mol neurobiol. 2012. 1-10.
8. Patrizia Russo, Aliaksei Kisialiou, Palma Lamonaca, Rossana Moroni, Giulia Prinzi, Massimo Fini. New drugs from marine organisms in Alzheimer's disease. MDPI. 2015; 1-17.
9. J.M. García-Alberca, J.P. Lara Muñoz, M. Berthier Torres. Sintomatología neuropsiquiátrica y conductual en la enfermedad de Alzheimer. Actas Esp Psiquiatr 2010;38(4):212-222.
10. Roberto Simón Marrodán. Trabajo fin de grado: Tratamiento farmacológico específico en la enfermedad de Alzheimer. 6 Jul 2016; 15-26.
11. Alz.org®: Alzheimer's Association®. Información básica sobre la enfermedad de Alzheimer. Alz.org®. 2016.
12. Clinicaltrials [Internet]. Neurotrope Bioscience, Inc; Oct 2016 [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02431468?term=Bryostatin+and+alzheimer%27s+disease&rank=2>.
13. Clinicaltrials [Internet]. Neurotrope Bioscience, Inc; Mar 2016. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02221947?term=Bryostatin+and+alzheimer%27s+disease&rank=3>.
14. Clinicaltrials [Internet]. Bellus Health Inc; Feb 2007. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00088673?term=homotaurine+and+alzheimer%27s+disease&rank=1>.
15. Clinicaltrials [Internet]. Bellus Health Inc; Jul 2007. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00314912?term=homotaurine+and+alzheimer%27s+disease&rank=2>.

16. Clinicaltrials [Internet]. Bellus Health Inc; Dic 2007. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00217763?term=homotaurine+and+alzheimer%27s+disease&rank=3>.
17. Clinicaltrials [Internet]. Hamilton Health Sciences Corporation: McMaster University; Sept 2009. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00439166?term=Rifampicin+and+alzheimer%27s+disease&rank=1>.
18. Clinicaltrials [Internet]. St. Joseph's Healthcare Hamilton: St. Joseph's Healthcare Hamilton; Abr 2011. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00692588?term=Rifampicin+and+alzheimer%27s+disease&rank=3>.
19. Clinicaltrials [Internet]. Bristol-Myers Squibb: Bristol Myers Squibb; Nov 2010. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01002079?term=Rifampicin+and+alzheimer%27s+disease&rank=4>.
20. Nicolas Farina, Mokhtar Gad El Kareem Nasr Isaac, Annalie R Clark, Jennifer Rusted, Naji Tabet. Vitamina E para el deterioro cognitivo leve y la demencia de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). 2012; 2.
21. Clinicaltrials [Internet]. University of Kentucky: Frederick Schmitt, University of Kentucky. Feb 2013. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00040378?term=vitamin+E+and+alzheimer&rank=1>.
22. Clinicaltrials [Internet]. VA Office of Research and Development: VA Office of Research and Development. Jul 2014. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00235716?term=vitamin+E+and+alzheimer&rank=2>.
23. Clinicaltrials [Internet]. University of Massachusetts, Worcester: University of Massachusetts, Worcester. Mar 2016. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01320527?term=vitamin+E+and+alzheimer&rank=8>.
24. Vademecum [Internet]. ANMAT: Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica, Argentina: IQB; 17 Feb

2012. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b011.htm>.

25. Clinicaltrials [Internet]. Burke Medical Research Institute: Gary E. Gibson, Burke Medical Research Institute; Jul 2016. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292238?term=vitamin+E+and+alzheimers&rank=17>.

26. Alzforum [Internet]. Alzforum. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.alzforum.org/databases>.

27. Clinicaltrials [Internet]. Humanetics Corporation: Humanetics Corporation; Oct 2016. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01928420?term=NIC5-15+and+alzheimers&rank=1>.

28. Clinicaltrials [Internet]. VA Office of Research and Development: VA Office of Research and Development; Jun 2017. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470418?term=NIC5-15+and+alzheimers&rank=2>.

29. Jun Li, Hong Mei Wu, Rong L. Zhou, Guan Jian Liu, Bi Rong Dong. Huperzine A for Alzheimer's disease. Plos One. 2008; 8(9).

30. Clinicaltrials [Internet]. NIA: National Institute on Aging: NIA; Feb 2008. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00083590?term=huperzine+A+and+alzheimers&rank=2>.

31. Clinicaltrials [Internet]. Shanghai Mental Health Center: Xiaoshifu, Shanghai Mental Health Center; Oct 2016. [citado 8 Ene 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02931136?term=huperzine+A+and+alzheimers&rank=3>.